複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone 合剤の使用経験

水谷修太郎・細川 尚三・梶川 次郎 西本 直光・三好 進・岩尾 典夫 東本 順三*塩田 憲三** 大阪労災病院泌尿器科 *大阪労災病院・中央検査部細菌室 **大阪労災病院院長

22例の複雑性尿路感染症に対して、1日2.0gの Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) を、5日間、分2(各500ml 溶解、所要約60分)で点滴静注した結果を報告する。

E. coliでは明らかに、また他の菌種でもほぼ次の様な傾向が見られた。

- ① β -lactamase の定性反応で低い活性を呈する細菌15株では、CPZ 単独での MIC が全て 3.12 μ g/ml 以下であった。
- ②高 β -lactamase 活性を呈した細菌 9 株における CPZ 単独の MIC と SBT と CPZ混合のMIC を比較すると、SBT との混合によって低下したものは 2 株であった。
- ③菌種によって差があるものの、高 β -lactamase 活性を示す細菌の感染症における SBT/CPZ の 臨床効果が低い。

臨床検査値の異常としては、投与後に GPT の微増したものが 3 例、貧血が 1 例そして好酸球増多が 1 例に見られた。

対象と方法

1981年10月から1982年3月までに、大阪労災病院泌尿器料にて、本剤を使用した症例は22例であった。その内訳は男子15名、女子7名であり年齢分布は20歳から80歳までで、平均年齢は50.0歳である(Table 1)。症例1から症例21までは単独感染症であり、複数の菌種を同定したのは症例22だけであった。

投与方法は、1日2.0gのSBT/CPZを5日間、分2で点滴静注した。各々、500mlの補液に溶解して約60分を要した。効果判定は、いずれも投与開始から6日目にUTI判定基準により施行した。尿中細菌の同定、ならびにディスクによる感受性試験は当院の細菌検査室で実施し、分離菌のMICの測定は順天堂大学臨床病理

学教室および細菌学教室で施行された。投与開始前の皮内反応で陽性を呈したために本剤を投与しなかった症例は1例もなかった。

成 績

22例中,投与前に37℃以上の発熱を呈していた10例は 全例に解熱を認め、他方、下部尿路感染症を疑った12例 も自覚症状の消失または改善を認めた。

22例に対する本剤の効果は、UTI 基準上、 著効13例、 有効 6 例、そして無効 3 例であり、総合有効率は86%で あった (Table 1, 2)。

膿尿に対する効果は正常化15例,改善4例,そして不変3例であり、他方、細菌尿に対する効果は、消失18例、交代2例、そして不変2例であった(Table 3)。 わずか22例の対象ではあったが、24菌株中22菌株(約92%)が消失した(Table 4)。菌種別にみると E.coli の14株は全て消失し、他のグラム陰性桿菌の10株でも、K.toli

Table 1 Clinical summary of complicated U.T. I. treated with SBT/CPZ

Case	Sex	Age	Diagnosis	UTI		Treame	nt	Pyuria	Bacteriuria	before after		0
No.			Underlying condition	group	Dose g/day	Route	Duration (day)	before after	Species	Count /ml	Evaluation	Side effect
1	М	58	Acute pyelonephritis Cord bladder	G-1	2.0	di	5	#	P. morganii	>105	moderate	
2	M	28	Acute pyelonephritis	G-1	2.0	di	5	+	C. freundii	>105		
			Cord bladder, VUR					-	C. freundii	>105	poor	
3	M	32	Acute pyelonephritis	G-1	2.0	di	5	#	P. rettgeri	>105		
			Cord bladder					-	(-)		excellent	-
4	M	80	Acute cystitis Post TUR-prostate	G-2	2.0	di	5	#	E. coli (-)	>105	excellent	Slight increas
5	F	45	Acute pyelonephritis	G-3	2.0	di	5	##	K. pneumoniae	>105		0. 0. 1
			Nephrolithiasis					+	(-)		moderate	_
6	F	49	Acute pyelonephritis Sreterolithiasis	G-3	2.0	di	5	-##	E. coli (–)	>105	excellent	Slight anemia
7	F	44	Acute pyelonephritis	G-3	2.0	di	5	##	P. mirabilis	>105		
			Ureterolithiasis					+	(-)		moderate	
8	M	45	Acute pyelonephritis	G-3	2.0	di	5	##	K. pneumoniae	>105		P : 10:
			Cord bladder						S. epidermidis	7×10 ⁴	moderate	Eosinophilia
9	F	72	Acute pyelonephritis	G-3	2.0	di	5	+	E. coli	>105	excellent	
			VUR						(-)		CACCHCIA	
10	M	58	Acute pyelonephritis	G-3	2.0	di	5	#	E. coli	6×10 ⁴	moderate	
			Ureteral duplication					±	(-)		inouciate	
11	M	58	Acute cystitis BPH	G-4	2.0	di	5	-#-	E. coli (–)	>10 ⁵	excellent	
12	M	49	Chronic cystitis	G-4	2.0	di	5	#	K. pneumoniae	>105	poor	
			Cord bladder					##	K. pneumoniae	>105	poor	
13	F	25	Acute cystitis Bladder stone	G-4	2.0	di	5	+	E. coli (-)	>105	excellent	
14	M	61	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	##	E. coli	>105	excellent	
			Chronic prostatitis						(-)		excenent	
15	F	52	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	+	K. pneumoniae	>105	excellent	
			Urethral stricture					-	(-)			
16	M	66	Acute cystitis BPH	G-4	2.0	di	5	#	E. coli (-)	>105	moderate	
17	F	51	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	+	E. coli	104	excellent	
			Bladder diverticuli					-	(-)		excenent	
18	M	33	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	#	E. coli	>105	excellent	Slight increase
			Chronic prostatitis	C .		J:	_	-	(-)	> 105		of GPT
19	M	20	Acute cystitis Chronic prostatitis	G-4	2.0	đi	5	#	E. coli (-)	>105	excellent	
20	M	55	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	##	E. coli	>105		
20	141	JJ	Chronic prostatitis	J-4	2.0	ui.	J		(-)	/10	excellent	-
21	M	67	Acute cystitis	G-4	2.0	di	5	##	E. coli	>105		Slight increase
21	.71	ا '' ا	BPH	- •					(-)		excellent	of GPT
22	М	53	Acute pyelonephritis	G-5	2.0	di	5		E. coli	-		
		"	Cord bladder					##	K. pneumoniae	>105		
			=					111	P. rettgeri		poor	_
					I			#	P. aeruginosa	2×10 ⁴		

Table 2 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ classified by type of infection.

Criteria for Clinical Evaluation in Complicated U. T. I.

	Group	No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	1st group (Chtheter indwelt)	3 (13.6%)	1	1	1	67%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (4.5%)	1			100%
Single infection	3rd group (Upper U. T. I.)	6 (27.3%)	2	4		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	11 (50.0%)	10		1	91%
	Sub total	21 (95.5%)	14	5	2	91%
	5th group (Catheter indwelt)	1 (4.5%)			1	
Mixed infection	6th group (No catheter indwelt)	0 (0 %)				
	Sub total	1 (4.5%)			1	
	Total	22 (100 %)	14	5	3	86%

Table 3 Overall clinical efficacy of SBT/CPZ in complicated U. T. I.

5 days treatment

Criteria for Clinical Evaluation in Complicated U. T. I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	13	4	1	18 (82%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		1	2 (9%)
Unchanged	1		1	2 (9%)
Efficacy on pyuria	15 (68%)	4 (18%)	3 (14%)	22
Exceller	nt	13 (59%)	Overall effectiveness	rate
Moderat	e	6 (27%)	19/22 (86%),	
Poor(or	Failed)	3 (14%)		

Table 4 Bacteriological respons to SBT/CPZ in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted	Replaced
E. coli	14	14 (100%)		
K. pneumoniae	5	4 (80%)	1	
P. mirabilis	1	1 (100%)		
P. morganii	1	1 (100%)		
P. rettgeri	2	2 (100%)		
C. freundii	1	0 (0%)	1	
P. aeruginosa				1
S. epidermidis				1
Total	24	22 (92%)	2	2

neumoniae と C. freundii の各1株が残存したにすぎない。なお交代して出現した菌種は P. aeruginose と S. epidermidis の各1株だけであった。

以上24菌株の細菌学的検索結果を Table 5 に示した。 台糖ファイザー社(株)における β -lactamase に関する検討で,① Penicillin G を基質として, Penicilloate 産生に基づく pH の変化,および②発色 Cepharosporin を基質とした発色の度合から,ともに高度(H),中等度(M),および低度(L)の β -lactamase 活性とし

て報告を受けた。②の発色 Cepharosporin 法では、大部分が高度(H)を呈するため、 β -lactamase 活性の指標としては、以後① Penicilloate 産生法の結果を用いることとした。 β -lactamase 活性定性試験結果と 10^6 cells/ml における CPZ 単独の MIC との関連をみると、(L)を呈した E. coli の11株では全て 0.39 μ g/ml以下を呈したのに対して、(M)の 1 株は 1.56 μ g/ml を、(H)の 2株では 6.25 μ g/ml 以上を呈した。しかし、(H)、(M)を示した E. coli の MIC は、 10^6 接種では SBT

Table 5 Susceptiblity (1), MIC ($\mu g/ml$) of isolated species before SBT/CPZ treatment

			,	· 8-					MIC**	(µg/ml)					
		Case		lacta		10	8 cells/ml				10 ⁶	cells/ml			Bacterio-
No.	Species	**		<i>β</i> -lactamase	CPZ		ombinatio atio	on)	CEV	CPZ/	SBT (Co	mbination	n)		logical result
			1	2	1/1	2/1	1/0	0/1	CFX	1/1	2/1	1/0	0/1	CFX	resure
1	E. coli	4	L	Н	1.56	1.56	3.12	50	6.25	0.78	0.78	0.39	12.5	1.56	Eliminated
2	II .	6	L	Н	0.39	0.19	0.19	25	3.12	0.39	0.19	0.19	25	3.12	"
3	"	9	Н	Н	25	25	>800	100	6.25	12.5	6.25	6.25	100	6.25	"
4	11	10	L	Н	0.19	0.19	≤0.045	25	1.56	0.09	0.09	≤0.045	12.5	0.78	n
5	"	11	М	Н	0.39	0.78	1.56	12.5	1.56	0.39	0.39	1.56	12.5	1.56	"
6	n	13	L	L	0.19	0.09	0.09	25	3.12	≦0.045	0.09	0.09	25	1.56	"
7	n .	14	L	Н	0.39	0.19	≦0.045	25	1.56	0.19	0.19	≤0.045	25	0.78	"
8	n	16	L	Н	0.09	≤0.045	≤0.045	25	1.56	≦0.045	≦0.045	≦0.045	12.5	0.78	"
9	"	17	L	Н	1.56	0.78	0.78	25	1.56	0.78	0.39	0.39	25	1.56	"
10	"	18	L	Н	0.19	0.19	0.09	25	12.5	0.19	0.19	0.09	12.5	3.12	"
11	"	19	L	Н	0.78	0.39	0.39	25	6.25	0.39	0.19	0.19	25	3.12	"
12	"	20	L	Н	1.56	1.56	3.12	50	6.25	0.78	0.78	0.39	12.5	1.56	n
13	"	21	L	Н	0.19	0.09	0.09	12.5	3.12	0.09	≦0.045	≤0.045	6.25	1.56	"
14	"	22	Н	Н	6.25	12.5	100	25	3.12	3.12	3.12	12.5	25	1.56	Replaced to P. aeruginosa
15	K. pneumoniae	5	Н	Н	3.12	3.12	25	100	6.25	3.12	1.56	3.12	100	6.25	Eliminated
16	"	8	L	Н	0.78	1.56	1.56	25	3.12	0.78	0.39	0.39	25	1.56	Replaced to S. epidermidis
17	"	12	Н	Н	50	50	200	400	6.25	12.5	12.5	12.5	100	3.12	Unchanged
18	11	15	Н	Н	6.25	3.12	50	50	3.12	1.56	0.78	0.78	25	1.56	Eliminated
19	"	22	Н	Н	100	100	>800	400	3.12	25	25	25	100	1.56	Replaced to P. aeruginosa
20	P. mirabilis	7	L	L	0.78	0.78	0.39	100	3.12	0.78	0.39	0.39	50	1.56	Eliminated
21	P. morganii	1	L	Н	3.12	3.12	6.25	100	100	3.12	1.56	1.56	100	50	"
22	P. rettgeri	3	L	Н	400	400	800	400	25	1.56	1.56	1.56	50	6.25	II .
23	"	22	Н	Н	3.12	3.12	6.25	400	3.12	3.12	3.12	3.12	200	1.56	Replaced to P. aeruginosa
24	C. freundii	2	Н	Н	25	25	800	50	400	12.5	6.25	6.25	50	200	Unchanged
	lactamace pro	lucti	ivita					* * N/I	C · To	tal quant	it., of C	D.T. and	CD7		

β-lactamase productivity

¹ PCG acidmetry disk

 ² Chromogenic cephalosporin disk
 H : High β-lactamase productivity

M: Moderate

L Low

[&]quot;

^{**} MIC: Total quantity of SBT and CPZ

の混合によって低下する傾向はみられなかった。他のグラム陰性桿菌も含めてみると、E. coli のみの場合ほど明らかではないが、ほぼ次の様な傾向が読みとれる。すなわち、①(L)を呈する場合の MIC は、(M)、(H)を呈す場合よりも CPZ 単独での MIC が低い、②(M)、(H)を呈する場合では SBT/CPZ と CPZ 単独との間に MIC 値に大差はみられなかった、③菌種によって差はあるが(H)、(M)を呈する菌種による感染の方が(L)よりも臨床効果が低い、などを指摘することができる。なお、同時に測定された CFX における MIC 値(Table 5)と当院検査室における CFX のディスクテスト(Table 6)とを比較すると、第17菌株(K. pneumoniae)を除いて、22菌株で一致した結果を得た。

副作用のうち、自覚症状は皆無であったのに対して、transaminase が微増した症例が 3 例(第 4 、18および 21例)、投与前 3 %であった好酸球が20%に上昇した 1 例(第 8 例)、および投与前に赤血球数 377×10⁴/mm³、血色素 12.5g/dl、ヘマトクリット35.4%であったものが投与後に各々 295×10⁴/mm³、9.9g/dl、27.6% に

下降した1例(第6例),合計5例を認めた(Table 1,7)。 これらは明らかに副作用であるとは断定し難いが、その 後の再検索では旧に復していた。

老 寒

以上22例の治験で、本剤による総合有効率¹⁾²⁾が86% の高値を得たことは脊損膀胱(6症例)の占める割合が低いこと、複合感染がわずかに1例であったことが原因と考えられる。即ち、脊損膀胱の6例の内訳は、有効1、有効2、そして無効3例であり、その総合有効率は50%に低下する。短期間の治験であったために対象例が少数となり、偏りがあったと考えられる。

CPZ は、いわゆる第 3 世代のセフェム系薬剤のひとつとして、細菌性の β -lactamase の作用を受け難い特色をもった薬剤であり、今回の分離菌 24株でも CPZ 単独の MIC が $50\,\mu g/ml$ 以上(10^6 接種)の菌はみられず、 β -lactamase 阻害剤併用の意義は現時点においては少ないと考えられるが、高 β -lactamase 活性を呈した細菌における CPZ 単独 MIC が低活性(L) を呈したそれよりも高い傾向を呈したこと、および (H) を呈し

ABPC SBPC CBPC TIPC CEX CFT CFX CTM CFS CMZ GM AMK DKB DOXY MINO FOM NA ST No. MPC PPA 1 # # # # # ## # # ## 3 ## # # # # # 4 # # # # ₩ ₩ 5 # ₩ ₩ # # ₩ # ₩ # # # # # # ## ## # 7 # # # 8 # # # # # # # # # ## 9 # # # # # # 10 # # # ## # # # # 11 # 12 ## # # # # # # ## ## # ## 13 # ₩ 14 # # # # ₩ # ## 15 # # # # # # # ## +# # ## # ## 17 # # + # 18 # # # 19 # # # + # # # # # 20 # # # # 21 # # # # 22 # # # # # 23 # + + # ₩ # #

Table 6 Susceptibility(2), Disk test of isolated species before SBT/CPZ treatment

Table 7 Clinical laboratory findings before(B) and after(A) SBT/CP2 treatment

		The same of the last of the la													-
	НЪ	Ħ	WBC	Platelet	BSR	FBS	S-GOT	S-GPT	Al-p	T-bil	BUN	S-Cr	Na	×	ū
×104/mm³)	(lp/8)	%	(/mm³)	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	(mm/h)	(lp/gm)	(I. U.)	(I. U.)	(KAU)	(lp/gm)	(lp/gm)	(mg/dl)	(mEq/L)	$(m E_{q}/L)$	(mEq/L)
1	14.5	40.7	17400	21.6	25	187	58	44	80	1.1	6	9.0	125	4.3	89
L	13.5	38.0	10000	26.0	35	120	24	22	7	1.0	6	4.0	135	4.5	96
L	10.3	28.6	7900	24.2	100	113	249	230	16	1.2	16	1.1	138	4.8	101
L	9.7	27.2	8400	17.0	54	1	126	122	12	1.0	91	1.1	136	4.6	100
Ļ	13.3	40.0	13500	15.5	16	1	53	56	9	1.7	14	8.0	133	3.6	97
L	13.1	37.8	6300	18.1	18	1	25	21	2	0.5	01	6.0	135	3.2	94
L	10.2	31.3	9300	-	23	51	35	24	∞	0.3	11	8.0	140	3.9	106
╀	11.7	35.2	11000	1	20	64	58	83	7	0.2	12	9.0	138	4.1	105
<u> </u>	13.7	39.6	4700	23.8	6	66	14	10	9	0.5	12	6.0	144	4.1	105
_	14.4	41.6	4900	26.3	-	06	14	9	7	0.5	10	1.0	144	3.8	106
-	12.5	35.4	11000	8.7	S	102	18	12	9	4.0	17	1.2	139	4.2	100
┡	6.6	27.6	4800	10.5	14	113	14	80	6	0.7	14	1.1	141	4.1	104
H	13.2	37.8	4100	25.2	6	110	18	17	1	9.0	10	6.0	142	8.4	103
-	13.0	37.0	4900	23.6	4	101	10	80	9	0.4	11	6.0	143	4.4	105
H	13.3	39.8	7300	23.5	45	131	56	13	6	9.0	10	0.7	142	4.4	102
L	12.1	36.2	2400	18.0		95	20	17	6	0.2	10	0.7	144	5.2	104
H	12.5	36.6	4000	12.5	16	1	18	12	7	0.3	16	6.0	141	4.6	102
-	11.8	35.7	4200	14.5	56	-	24	20	10	0.2	10	6.0	138	4.4	86
L	15.1	44.6	0066	20.3	4	147	21	22	7	6.0	15	1.4	139	4.1	66
_	14.5	43.3	5200	24.3	42	109	24	22	2	9.4	12	1.1	138	4.4	101
Ļ	13.1	37.9	13400	8.02	13	120	12	2	3	1.2	17	1.1	140	4.0	103
_	13.2	37.8	4900	26.4	8	106	8	7	3	0.4	18	1.0	141	4.7	102
L	10.1	30.2	6700	57.4	68	114	31	20	4	0.2	14	1.4	144	4.9	109
-	9.8	25.9	1900	39.6	136	86	23	6	က	4.0	18	1.8	137	5.2	106
Ļ	12.6	35.9	9400	21.0	2	-	15	13	4	0.7	14	8.0	141	4.4	103
-	12.5	36.1	0099	18.0	9	1	16	14	4	9.0	12	8.0	140	4.4	102
	14.4	42.9	7300	32.3	2	71	16	14	9	9.0	13	6.0	140	4.5	103
-	14.4	43.0	0099	28.8	4	_	18	16	9	0.5	17	6.0	138	4.4	101
	12.9	38.1	2300	21.0	10		16	11	4	4.0	16	1.0	140	4.1	106
_	11.9	34.2	4200	20.9	4	-	21	8	4	4.0	16	6.0	138	4.2	104
	13.9	39.5	8200	34.7	42	106	16	12	6	0.5	18	1.1	143	4.2	106
_	14.8	41.9	3600	34.3	18	-	21	15	6	0.5	16	1.3	142	4.4	102
_	12.3	35.9	8800	15.7	23	1	17	14	9	0.7	13	1.0	142	3.9	104
	12.5	34.5	4400	14.3	7	90	18	6	9	0.5	œ	8.0	144	4.5	106
_	16.5	47.5	8600	20.0	6	120	59	56	10	1.2	21	1.2	141	3.9	101
_	15.8	46.8	6300	28.9	1	110	36	63	7	0.2	12	1.2	143	4.4	106
-	15.6	45.0	16500	29.3	2	114	16	6	4	6.0	14	1.0	142	4.7	105
-	15.1	43.6	5400		-	101	13	8	2	0.5	80	1.1	143	4.6	106
_	15.0	44.3	10700	23.6	1	114	18	2	9	1.2	12	1.1	142	4.4	105
-	15.3	44.5	5700	33.4	1	124	22	27	8	9.0	13	1.3	144	4.8	107
┝	17.9	49.0	10900	24.7	9	135	22	53	æ	2.1	18	1.1	140	4.2	66
H	18.6	50.5	6700	19.5	1	149	48	49	11	9.0	14	1.0	146	3.9	107
-	10.9	31.5	8600	28.6	92	107	11	11	4	0.3	20	1.3	140	5.2	100
_	- 1.1	000	200						•		٠		•		6

た細菌でSBT混合によってMIC が低下する傾向が微か であったこと,あるいは感染細菌が (L)を呈した症例 の15例は全て有効の臨床効果を得たのに対して、無効症

例の感染細菌が全て (H) であったことなどが特筆すべ き事項である。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウ ムI。T-1551 抄録集, 1979
- 2) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982

CLINICAL STUDIES WITH SULBACTAM/CPZ AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHUTARO MIZUTANI, SHOZO HOSOKAWA, JIRO KAJIKAWA, NAOMITSU NISHIMOTO, SUSUMU MIYOSHI, NORIO IWAO, JUNZO HIGASHIMOTO and KENZO SHIOTA Department of Urology, Osaka Rosai Hospital, Sakai, Osaka (Director: K. SHIOTA, M.D.)

Twenty two patients with complicated urinary tract infections were administered Sulbactam/Cefoperazone at a daily dose of 2.0g by intravenous drip infusion for five days, and following results were obtained.

Clinical results were excellent in 13, moderate in 6 and poor in 3. The overall effectiveness rate was 86%. In bacteriological results, elimination of organisms was found in 18, unchange in 2 and replacement in 2 cases.

Following the treatment, slight increases in serum transaminase in 3, slight anemia in 1 and eosinohilia in 1 case were observed.